

42

METHEMOGLOBINE ET EXERCICE MUSCULAIRE EN HAUTE ALTITUDE

J. ARNAUD*, J. COUDERT**, N. GUTIERREZ***, W. TELLEZ***, E. VARGAS***

* Centre d'Hématologie du C.N.R.S., C.H.U Purpan, 31300 TOULOUSE, France

** Laboratoire de Physiologie. Faculté de Médecine, 63000 CLERMONT-FERRAND, France

*** Institut Bolivien de Biologie d'Altitude, Casilla 641, LA PAZ, Bolivie

INTRODUCTION

Parmi les conséquences métaboliques de l'hypoxie chronique dont souffrent les érythrocytes de l'homme résidant en haute altitude, nous avons été amené à signaler l'élévation du taux de méthémoglobine (MetHb) (1). Cette accumulation d'hémoglobine oxydée non fonctionnelle apparemment paradoxale (+ 145% à 3 600 m et + 445% à 4 800 m) dans une telle situation ne peut s'expliquer que par un rôle essentiel de cette molécule dans les phénomènes adaptatifs de cette cellule :

- * régulation de la fonction respiratoire érythrocytaire par un contrôle fin de la position de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (C.D.O.) (8).
- * réserve d'hémoglobine à l'état non fonctionnelle, mobilisable rapidement en cas de besoin urgent (hypoxie de l'exercice musculaire).

C'est ce deuxième point que nous avons testé en suivant les variations du GSH et de la MetHb lors d'un exercice musculaire contrôlé chez des athlètes à 3 600 m d'altitude à LA PAZ en Bolivie.

MATERIEL ET METHODES

23 athlètes de sexe masculin, d'âge moyen $21,6 \pm 4,5$ ans, résidant en altitude, se sont soumis aux divers contrôles médicaux et se sont familiarisés avec l'appareillage et l'ambiance de la salle de mesure. Les valeurs biométriques de ce groupe sont : poids = $62,0 \pm 7,6$ kg ; taille = $172,7 \pm 7,9$ cm ; fréquence cardiaque = $73,4 \pm 7,4$ pulsations/mn.

L'épreuve réalisée sur une bicyclette ergométrique consiste en un exercice croissant et progressif. Nous avons retenu six étapes à l'issue desquelles un prélèvement sanguin veineux au pli du coude a été effectué.

- Temps 1 : 0 minute : valeur de repos, avant tout exercice, l'athlète étant installé tranquillement sur la bicyclette.
- Temps 2 : 10 minutes : période d'échauffement avec un exercice modéré (fréquence cardiaque \leq 120 pulsations/minute).
- Temps 3 : 17 minutes : 50% de la consommation maximum d'oxygène (méthode des fréquences cardiaques) (3).
- Temps 4 : 21 minutes : à partir de 175 Watts, la puissance est augmentée progressivement (4).
- Temps 5 : 24 minutes : par la même méthode, l'effort maximal est atteint.
- Temps 6 : 49 minutes : après 25 minutes de récupération

Sur le prélèvement sanguin, d'un volume maximum total de 15 ml pour toute l'expérimentation, les déterminations suivantes sont réalisées immédiatement :

- * hématoците (Ht en %),
- * hémoglobine (Hb en g/100 ml de sang total),
- * numération érythrocytaire (n° GR en $10^6/\text{mm}^3$),
- * méthémoglobine (MetHb en % de l'Hb totale et en g/100 ml de sang total),
- * glutathion réduit (GSH en mg/100 ml de globules rouges),

La méthémoglobine est déterminée par la méthode spectrophotométrique de Kaplan (14) et le GSH par la technique colorimétrique de Kaplan et Dreyfus (15).

RESULTATS

Dans le tableau 1, sont reportées toutes les données mesurées et nous observons :

- * entre les temps 1 et 2 : aucune variation significative. Ceci justifie le choix de la puissance et de la durée pour l'échauffement.
- * entre les temps 1 et 6 : aucune variation significative. Ceci démontre un retour à la normale de la fonction respiratoire de l'athlète après 25 minutes de repos.

- * dès le temps 3, la MetHb est déjà très significativement diminuée
- * au temps 4, tous les paramètres hématologiques sont significativement augmentés alors que le GSH et la MetHb sont très significativement diminués
- * au temps 5, cette même tendance est accentuée et tous les paramètres mesurés sont très significativement modifiés.

DISCUSSION

A - Hémogramme et effort musculaire

Les trois paramètres hématologiques mesurés évoluent de la même manière (Fig. 1). Cette augmentation très nette de la masse globulaire face au volume plasmatique dépend de deux mécanismes :

- la libération massive des érythrocytes de réserve (10)
- une hémococoncentration soit par élimination d'eau plasmatique, soit par une meilleure répartition des liquides interstitiels vers divers organes (19, 21).

Cette hémococoncentration a pour conséquence une augmentation relative de l'hémoglobine fonctionnelle transportant l'oxygène aux tissus. (Fig. 2). En 24 minutes, un gain de 1g d'Hb fonctionnelle par 100 ml de sang total est ainsi obtenu

B - Evolution des taux de MetHb et de GSH

Nous observons au cours de l'exercice une chute très significative du taux de MetHb de 0.60 à 0.16 g/100 ml de sang total (tableau 1). De cette manière, chaque 100 ml de sang total reçoit 0.44 g d'hémoglobine fonctionnelle supplémentaire. (Fig. 2).

Le pouvoir oxyphorique (P.ox) théorique de 1.39 cm³ par gm d'Hb (6) descend à 1.34, par le seul fait de l'augmentation de la MetHb observée en haute altitude dans les conditions normales (3 600 m). Les besoins dus à l'exercice musculaire faisant chuter ce taux de MetHb, font remonter ce P.ox à 1.38. Ce calcul purement théorique tient seulement en compte la variation due

aux modifications du taux de MetHb. En effet, d'autres facteurs influençant le P.ox ne sont pas étudiés dans ce travail.

Cet exercice musculaire a pour conséquence d'augmenter les possibilités de transport de l'oxygène par le sang (Fig. 2). Après 24 minutes d'exercice, 1.44 g d'Hb fonctionnelle par 100 ml de sang total est gagné, dont l'origine est :

- * 1 g par hemoconcentration (69%)
- * 0.44 g par réduction de la MetHb (31%).

Cette mobilisation rapide (24 minutes) de la MetHb est réversible car après 25 minutes de repos, sa concentration retourne à la valeur normale pour l'altitude considérée (1, 11).

La diminution du taux de MetHb facilite le transport de l'oxygène, d'une part par augmentation de la concentration d'hémoglobine fonctionnelle, (Fig. 2) d'autre part, par modification de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène (2). Benesh et col. (5) et Chanutin et col. (7) ont démontré que l'ATP et le 2-3 DPG avaient pour effet de déplacer la C.D.O. vers la droite (diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O₂). Darling et col. (8) indiquent le rôle joué par la MetHb sur la position de la C.D.O. Il est antagoniste de celui des dérivés phosphorylés car il favorise un déplacement vers la gauche (augmentation d'affinité).

En haute altitude, les fortes concentrations en ATP, 2-3 DPG et MetHb conduisent à une situation d'équilibre de la C.D.O. située légèrement à droite de celle observée au niveau de la mer (16, 17). Au cours de l'exercice musculaire, la chute du taux de MetHb doit augmenter ce phénomène de glissement à droite de la C.D.O favorisant une augmentation très nette de la libération d'oxygène aux tissus. Une fois l'exercice terminé, un retour de la C.D.O. à la position d'équilibre est nécessaire pour éviter une hypoxie provoquée par un glissement trop à droite. (12). Le taux de MetHb doit donc retrouver rapidement sa valeur normale après l'exercice.

D'une manière similaire, le GSH varie durant l'effort. Ainsi, partant d'une valeur élevée, caractéristique de l'altitude (3 600 m), cette molécule réduite diminue pour atteindre en fin d'exercice une valeur comparable à celle mesurée chez l'homme au niveau de la mer (1, 9). D'autre part, comme pour la MetHb, après le temps de repos succédant à l'exercice, le taux de GSH remonte à sa valeur normale d'altitude. Cette correspondance entre l'évolution des taux de GSH et de MetHb nous rappelle les travaux de Scott qui démontrent l'existence d'une action réductrice directe du GSH sur la MetHb (12% de l'activité MetHb réductrice totale du globule rouge). (20)

Les variations du taux de MetHb dans le globule rouge dépendent essentiellement du fonctionnement des systèmes enzymatiques NADH méthémoglobine réductase (20). Cependant, le rôle du GSH dans la régulation de la voie des pentoses, des systèmes oxydo-réducteurs (13) et de la glycolyse (18) nous a amené à prévoir le contrôle de cette molécule au cours de l'effort parallèlement à celle de la MetHb. Si aucune explication logique et démontrée n'est formulable, la coïncidence des variations similaires de ces deux molécules est troublante.

REFERENCES

- 1 ARNAUD J., QUILICI J.C., GUTIERREZ N., BEARD J., VERGNES H.
Methaemoglobin and erythrocyte reducing systems in high altitude natives
Ann. Hum. Biol. 1979, 6, 6, 585/592
- 2 ARNAUD J., VERGNES H., GUTIERREZ N.
Fonction respiratoire et métabolismes érythrocytaires en haute altitude
Anthropologie des populations andines
INSERM, 1976, 63, 505/522
- 3 ASTRAND P.O., RHYMING I.
A normogram for the calculation of aerobic capacity from pulse rate during submaximal work
J. Appl. Physiol. 1954, 7, 218/221
- 4 BALKE B.
Work capacity at altitudes.
Sciences and medicine of exercise and sports
Harper and Bross. New-York, 1960
- 5 BENESH R., BENESH R.E.
The effect of organic phosphates from human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1967, 26, 162
- 6 BURSAUX E., DUBOS C., POYART C.F.
Pouvoir oxyphorique et P50 du sang humain
Bull. Physio. Path. Resp., 1971, 7, 729/742
- 7 CHANUTIN A., CURNISH R.
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes
Arch. Biochem. Biophys. USA, 1967, 121, 96
- 8 DARLING R.D., ROUGHTON F.J.W.
The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin
Amer. J. Physiol., 1942, 137, 56
- 9 DELRUE G., VISHER A., BOUCKAERT J.P.
Modifications du taux de glutathion sanguin durant le séjour à haute altitude
C.R. Soc. Biol. 1933, 113, 942

- 10 DREYFUS B.
La pathologie médicale. N° 1 : le sang
Flammarion, 1971
- 11 GOURDIN D., VERGNES H., GUTIERREZ N.
Metahaemoglobin in man living at high altitude
Brit. J. Haemat., 1975, 29, 243
- 12 GROVER R., WEIL J.
Systemic oxygen transport
in : Red cell metabolism and function. Advances in experimental
medicine and biology
G.J. Brewer, Editor, Plenum Press, New-York, 1970, 6, 191/202
- 13 JACOB H.S., JANDL J.H.
Effects of sulphidryl inhibition on red blood cells
III - GLutathion in the regulation of the hexose monophosphate
pathway
J. Biol. Chem., 1966, 241, 4243
- 14 KAPLAN J.C.
Methode de mesure rapide du taux de methemoglobine dans les
globules rouges.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1965, 10, 865
- 15 KAPLAN J.C., DREYFUS J.C.
Dosage du glutathion érythrocytaire par un disulfure aromatique :
l'acide 5-5' Dithiobis (2-Nitrobenzoïque)
Bull. Soc. Chim. Biol., 1964, 46, 775/783
- 16 KEYS A., HALL F.G., BARRON E.S.
The position of the oxygen dissociation curve of human blood at high
altitude
Am. J. Physiol., 1936, 115, 292/307
- 17 LENFANT C., TORRANCE J.D., REYNAFARJE, C.
Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude : mechanism and
effect
J. Appl. Physiol, 1971, 30, 5, 625/631
- 18 RACKER E.
GSH as a coenzyme in intermediary metabolism
in : Glutathione. A symposium Academic Press. New-York, 1954
- 19 ROWELL L.B.
Human cardiovascular adjustment to exercise and thermal stress
Physiological reviews, 1974, 54, 1, 85/159
- 20 SCOTT E.M.
Congenital metahemoglobinemia due to DPNH diaphorase deficiency.
Hereditary disorders of erythrocyte metabolism
Beutler e. Editor. Grune and Stratton - New-York and London, 1968,
102/113
- 21 WYNDHAM C.H.
The physiology of exercise under heat stress
Ann. Rev. Physiol., 1973, 35, 193/220

TABLEAU 1 - EVOLUTION DES DONNEES HEMATOLOGIQUES DE LA MetHb ET DU GSH AU COURS DE L'EXERCICE MUSCULAIRE. ETUDE STATISTIQUE PAR LE TEST DE STUDENT PAR RAPPORT AU TEMPS 1

	Temps					
	1	2	3	4	5	6
\bar{x}	49.9	50.6	51.6	51.9	53.1	48.5
D.S.	2.6	2.8	2.6	2.2	2.5	2.8
Ht						
				*	**	
\bar{x}	15.9	16.1	16.4	16.6	16.9	15.4
D.S.	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.8
Hb						
				*	**	
\bar{x}	5.32	5.39	5.50	5.54	5.68	5.16
D.S.	0.28	0.30	0.30	0.28	0.28	0.27
N° G.R.						
			**	**	**	
\bar{x}	3.8	3.3	2.7	1.8	0.9	3.3
D.S.	0.8	0.7	0.6	0.5	0.3	0.7
MetHb en % de Hb						
			**	**	**	
\bar{x}	0.60	0.53	0.45	0.30	0.16	0.51
D.S.	82.1	79.0	77.2	73.7	70.7	81.4
MetHb en g % ml S.T.				**	**	
\bar{x}	7.5	7.9	7.3	7.2	7.1	8.2
D.S.						
GSH						

* p < 1%

** p < 0.1%

Figure 1 : Evolution des paramètres hématologiques mesurés au cours de l'exercice musculaire en haute altitude (3 600 m)

Figure 2 : Gain d'hémoglobine active par hemoconcentration et réduction de la Methb au cours de l'exercice musculaire en haute altitude (3 600 m)

